

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-69139

⑪ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)3月30日

G 01 N 1/00
1/14

1 0 1

G-7324-2G
7324-2G

審査請求 有 発明の数 3 (全16頁)

⑭ 発明の名称 反応性表面上に液体試料を施すための計量用毛細間隙装置及び計量方法

⑮ 特 願 昭61-217377

⑯ 出 願 昭61(1986)9月17日

優先権主張 ⑰ 1985年9月18日 ⑱ 米国(US) ⑲ 777273

⑳ 発 明 者 ジョエル・エム・ブラ アメリカ合衆国、インディアナ 46530、グレンガー、バリ
ット ノール・ウエイ 17100

㉑ 発 明 者 ロバート・ハイランド アメリカ合衆国、インディアナ 46526、ゴージェン、オウ
セイジ・ドライブ 57325

㉒ 出 願 人 マイルス・ラボラトリ アメリカ合衆国、インディアナ 46515、エルクハート、ミ
ーズ・インコーポレー ルトル・ストリート 1127
テッド

㉓ 代 理 人 弁理士 津 国 肇
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

反応性表面上に液体試料を施すための計量用
毛細間隙装置及び計量方法

2. 特許請求の範囲

1. 流体の毛細管が維持できなくなならないよう
な距離に離隔されて対置され、一方は上方層を構
成し、他方は液体試料中の成分と反応して検出可
能な応答をなすことができる相互作用性材料を保
持する、意図する流体の移送を行う毛細管区域をそ
れらの間に面定する、2つの表面層及び、該表面
層間への該液体試料の導入を可能にする手段とから
成り、対置された表面層がそれらの間に試料試
験室及びオーバーフロー室を形成し、これらの室
が、前記層間に液体試料を導入する前記手段から
過剰の液体試料を前記オーバーフロー室へ移送す
るようにした隘路により接続せしめられているこ
とを特徴とする流体の流入量制御のための流入量
計量用毛管装置。

2. 過剰の液体試料を前記オーバーフロー室か

ら除去するための手段を有する特許請求の範囲第

1項記載の装置。

3. その形状が長軸及び短軸を有する矩形であ
る特許請求の範囲第1項記載の装置。

4. 前記上方層が透明である特許請求の範囲第
3項記載の装置。

5. 前記相互作用性材料が試薬を含浸した応
答性層である特許請求の範囲第1項記載の装
置。

6. 前記表面層を相互に封止接合するための、
前記層間に挿入された接着性層を更に有する特許
請求の範囲第1項記載の装置。

7. 前記隘路及び前記室が前記表面層中に形成
された特許請求の範囲第1項記載の装置。

8. 前記隘路及び室が成形により前記表面層
中に形成された特許請求の範囲第7項記載の装
置。

9. 前記室が矩形である特許請求の範囲第1項
記載の装置。

10. 前記室が曲線状の輪郭を有する形状をして

いる特許請求の範囲第1項記載の装置。

11. 吸水性の吸収性層が更に存在する 特許請求の範囲第1項記載の装置。

12. 前記相互作用性材料が多重試薬層である特許請求の範囲第1項記載の装置。

13. その寸法が、長さ約3.7cm、幅約1cmである特許請求の範囲第1項記載の装置。

14. 前記管路の前記試料室に対する幅の比が1対2～1対50である特許請求の範囲第1項記載の装置。

15. 前記上方層が空気抜き口、オーバーフロー口及び試料導入口を具備する特許請求の範囲第1項記載の装置。

16. 前記試料導入口が、その周囲に前記上方層の表面上に隆起した環状のリングを具備する特許請求の範囲第15項記載の装置。

17. その厚さが0.05～0.25cmである特許請求の範囲第1項記載の装置。

18. 前記試料室から前記上方層の末端方向に伸長し、前記上方層中の空気抜き口の直下で終わる

オーバーフロー室を連通する管路が前記スペーサ層に存在することを特徴とする流体の流入量制御のための流体の流入量計量のための毛管装置。

21. 前記試験室が前記排気用開口に通ずる毛管ロックに連通している特許請求の範囲第20項記載の装置。

22. 前記上方層の下面に形成され、スペーサ層を封止するような関係に接着剤層を更に有する特許請求の範囲第20項記載の装置。

23. 前記管路及び前記室が前記スペーサ層を型抜きして形成されている特許請求の範囲第20項記載の装置。

24. 前記管路及び前記室がスペーサ層に成形されている特許請求の範囲第20項記載の装置。

25. 前記室が矩形である特許請求の範囲第20項記載の装置。

26. 前記室が曲線状の輪郭を有する形状をしている特許請求の範囲第20項記載の装置。

ように配置された毛管ロックを更に有する特許請求の範囲第1項記載の装置。

19. 前記毛細区域の表面が界面活性剤で被覆されている特許請求の範囲第1項記載の装置。

20. 上方表面層、下方試薬相互作用性層及びこれらの層間に位置し、意図する流体の移動のための毛管区域（その寸法は、その区域に導入される流体の毛管流を維持しなくならない大きさ）を画定するスペーサ層からなり；さらに、該区域に液状試験試料を導入せしめる空気排出口及び開口手段を有し；前記下方試薬相互作用性層はフィルム状のベースと所定の分析対象物と相互作用する試薬もしくは試薬形成成分を含み；前記スペーサ層は、その中に、オーバーフロー調整管路、オーバーフロー室及び試験室を形成し；過剰の液状試験試料を除去する手段を有し；液体がオーバーフロー室へ流れる場合に、管路には液体がなくなり、前記区域中へ液状試験試料を導入する手段から過剰の液体を引き込むように、試験室と

27. 吸水性の吸収性層を更に存在せしめた特許請求の範囲第20項記載の装置。

28. 前記相互作用性層が多重試薬層である特許請求の範囲第20項記載の装置。

28. その寸法が長さ3.7cm、幅1cmである特許請求の範囲第20項記載の装置。

30. オーバーフロー管路が前記オーバーフロー室よりかなり狭い特許請求の範囲第20項記載の装置。

31. 前記試料導入口が、その周囲に、上方層の表面上に隆起した環状のリングを具備する特許請求の範囲第20項記載の装置。

32. その厚さが0.05～0.3cmである特許請求の範囲第20項記載の装置。

33. 前記毛管ロックが上方層の空気抜き口の直下で終わるように配置されている特許請求の範囲第21項記載の装置。

34. 上方層の下面が界面活性剤で被覆されている特許請求の範囲第20項記載の装置。

35. 上方層が透明である特許請求の範囲第20

項記載の装置。

36. 前記スペーサ層が、前記上方層及び前記相互作用性層を相互に結合させる熱可塑性層である特許請求の範囲第20項記載の装置。

37. 意図する液体の移送のための毛細管領域（その寸法は、その領域に導入される液体の毛細管を維持しなくならない大きさ）を画定する対置された2つの表面域から成り；更に上記表面域間に試料を導入せしめる手段を有し；上記の対置された表面域間にオーバーフロー腔路、オーバーフロー室及び試験室が形成され；上記の2つの表面の一方が空気抜き用の開口を有し；液体がオーバーフロー室へ流れる場合に、オーバーフロー腔路には液体がなくなり、前記表面間中へ液体を導入する手段から過剰の液体を引き込むように試験室とオーバーフロー室とを連通する腔路が存在する毛管試験装置に液体を施すことを特徴とする毛管試験装置中に位置する試験表面上に流体流の中の液体試料を分配させる方法。

ムは、pH試験紙等のような乾燥システムによるものであり、この試験紙又は他の高吸水性のキャリアには、分析対象物を含む液体との接触時に化学的に反応又は応答し、色又は他の種類の变化を起こす物質が含ませしめてある。応答性物質の選択により、この変化は通常定性的、又はせいぜい半定量的である。血液、血漿、尿等のような生物学的流体の試験が利用される診断用化学分析にとっては、高度の定量的な結果が迅速かつ簡単に得られることが好ましい。試験に供される液体試料の量を正確に制御し監視することもまた望ましい。このことは、試験基板の機械的読み取りを伴う試験にとって特に重要であり、この試験においては、適正な反応が行われ、色変化の光学的検知又はその他の検知に対する妨害物が除去されるように、決められた量の試料を試験紙と接触せしめることが必要である。

制御された所定の流入パターンで液体を移送するための種々の装置及び方法が開発されてきた。これらの大部分は、その表面上の、制御され

3. 発明の詳細な説明

本発明は、制御された所定の流入パターンで液体試料を分配せしめる装置及び方法に関し、更に詳細には、目視的手段又は他の感知手段をして液体試料中の所望の成分の存在及び／又はその成分の量の確認を可能ならしめる、規定量の液体試料の迅速かつ均一な分配を反応性面上に行なうことが可能な装置及び方法に関する。

分析用素子は長年にわたって知られている。水や、牛乳のような食料品と同様、血液や尿のような生物学的液体の化学分析は、あらゆる人々の健康と幸福にとって、しばしば望ましくかつ必要なものである。分析を容易にするために、試験素子についての多くの様々な構造が過去において開発された。あるものは、分析対象物を含む液体試料と接触した際に、分析対象物の存在に反応して着色物質を形成するか、又は他の検知可能な変化を起こす液体試薬を「分析対象物 (analyte)」と称する分析される物質に対して添加することを必要とする液体試料の分析に有用である。他のシステ

ズまた方向指示もされていない液体の毛細管的な流れであった。制御されない流れにより閉じ込められた気泡（エアポケット）の形成や、表面の成る個所の不完全な濡潤の問題が生ずる。エアポケットは、流体表面及び／又は濡潤表面の試験の際、種々の試験データが収集されるという結果を引き起こすので、この試験具から顕微鏡又は他の自動的な方法によって読み取りを行う場合に、問題が生ずる。この試験及び自動化されたシステムは、その検査区域に液体が存在するという仮定に基づくものであるため、問題の検査区域に液体が存在しないと、読取値の混乱が起こり、信頼のおけない結果が生ずる。エアポケットの問題は、特に鋭角的な角や、概して疎水性の合成樹脂面を有する形状のものを扱う際によく起こることである。

コロンバス (Columbus) の米国特許第 4, 233, 029号記載のものをはじめとして種々の異った液体移送装置が従来技術において開発され、これは毛細管中の相対する面に腔路を用

いて毛管の流れを所定の通路に沿って流れさせる手段を有する装置について記載している。

液体試料移送用の他の形状は、コロンバスの米国特許第4,254,083号に記載のものであり、これは水滴を集中させることを容易化するように意図された、特殊な開口形状を有する、外部水滴受け面 (exterior drop receiving surface) を提供するものである。

ビジュール (Buissiere) 等の米国特許第3,690,838号は、圧縮されていない吸水性材料をその毛細スペースを隔たして収容する、周囲が連続的に密閉された2枚のプラスチック板の間に毛細スペースを具備する装置を記載している。最上部のプラスチック板に設けた少なくとも1つの開口は、反応室への入口となる。

第2区域に毛細管流の迂回路が設けられた液体移送装置が、コロンバスの米国特許第4,473,457号に示されている。この装置は、試料を流入させる役目の2つの通路を有し、

て、反応面上へ施す液体試料の量を測定する手段に関する。この装置は、液体試料中に存在又は不在の特定成分を測定するための反応性面上に、所定量の液体試料を迅速かつ均一に分配せしめる。反応面に施す試料の量は、試料毛細間隙又は試料脱取室に本来備わった容量に限定される。過剰の試料は、流入速度を限定する調整通路 (proportioning channel) により、オーバーフロー毛細室に排出され、それにより、この装置が、計量、吸い取り、拭き取り又はすすぎを必要とせず、試料脱取室に要求される最小限度を越えた過剰の試料を取容することを可能にする。

乾燥試薬フィルム及び試験紙にかかわる主な問題は、本発明、すなわち、反応面上へ試料を均一に分配されるように施して、試料の量を制御することによって解決される。

上記の利点は、毛細間隙の厚さを変化させて、この装置の試料脱取室に収容される総量を変化させることにより、反応性物質の化学的性質及び反

2つの開口を通して、2種の異なる試料の流入が可能である。次に、この2種の液体は、共通区域に向かい、そこに流入する。コロンバスのこの構造形状は、電位差測定の実施を可能にする。液体中のイオンの電位差分析に適した装置を示したコロンバスの米国特許第4,302,313号によれば、部材38の下部の、隔路を有する特殊な面は、毛細管の流れを制御すると言われている。

また別の装置がコロンバスの米国特許第4,271,119号に示されており、これは、第1毛細区域の壁部材中に、流れに沿った迂回用の開口を有し、この壁部材から伸びた第2毛細区域の毛細管流を提供している。

コロンバスの米国特許第4,323,536号は、多相系の分析対象物用試験具を開示しており、液体が複数の流入通路に封じ込められるように、液体制御手段が組み込まれている。

[発明の概要]

本発明は、新規な形状の毛細間隙装置中におい

て、反応性に対して適正な試料の量を選択することを可能にする。

毛細オーバーフロー室の容量限度を越えた過剰の液体は、その装置のオーバーフロー室の適当な開口近く又は直上に取り付けた濾紙又はその他の吸水性媒体に吸収せしめてもよい。

本発明の他の特徴及び利点は、図面と共に示す以下の詳細な説明から明らかになるであろう。

乾燥試薬フィルム及び試験紙にかかわる主要な問題は、本発明の装置によって解決される。試験面の限定された表面区域上に、均一に分配されるように試料を施すことは、従来技術の材料を利用したのでは困難である。多くの場合、試料は適当な条件で試料室に侵入せず、試料室と接触する試料は多過ぎるかあるいは少な過ぎる。

本発明は、所定の量の分析液が試験面と接触するようになるような、試料の量の厳密で注意深い監視制御を可能にする。それゆえ、これらの利点は、試験される流体の性質及び試薬フィルムの性

質を考慮に入れて行なわれる。特定の試験に適した試料の量の選択を可能にすることである。本発明装置は、種々の異なる大きさに作成することができるので、毛細間隙の厚さは所望により変えることができる。それゆえ、毛細間隙装置は、収容したい試料の総量に応じて様々な寸法に作成することができる。これは、自動的又は目視的手段の様な、試験結果を読み取るために選ばれた特定の手段に応じて決定される。本発明の装置は、過剰の試料の問題を処理する手段を提供し、過剰の液体が適正な読み取り値の獲得を妨害することがないようにするものである。それゆえ、本発明によれば、過剰の液体は、オーバーフロー調整腔路を通り、オーバーフロー室中に流入し、必要ならば、オーバーフロー孔又は開口から流出する。所望であれば、過剰の液体を吸収させるために、ある種の吸水性材料がこの装置又はその付近に設置される。

本発明は、単なる流体移送又は展開装置ではなく、過剰の液体を洗浄又は拭き取りを行わずに、

こともない。本発明に関わる操作において、試料供給口中に残った残留試料は、オーバーフロー室中へ引き込まれ、試料供給口は空になる。毛細オーバーフロー室の容量を超えた過剰のオーバーフロー分は、本発明の任意の特徴としての、吸水性パッドを利用することにより処理される。

本発明のまた更なる特徴は、オーバーフロー調整腔路中における空隙 (air gap) の発生により、試料室中の液体とオーバーフロー室の液体との間の相互流入は起こらない。このことは、反応性物質の特定の性質に基づき、試料室内において行なわれる終点化学反応を向上せしめる。

【発明の具体的な説明】

さらに詳述すれば、本発明の装置は、目視的に検査されるか又は試料読み取り用自動化システムにより検査される生物学的液体、特に全血の毛細管移送を特徴とする。この装置は、水滴状のいかなる液体についても用いることができ、この装置中では、ある量の液体が、外表面又は液体面から、開口を通して、液体を反応表面又は試験基板

最低約5～10マイクロリットルから、約100～200マイクロリットルまでの範囲の量の試料を収容するように作られている容量計量装置であるということは特筆すべきである。

それゆえ、本発明の重要な特徴は、規定容量の試料室を毛細間隙構造中に具備する流体計量装置を提供することである。

本発明の更なる特徴は、排気 (air release) 用及び逆流防止用毛細ロックを試料供給口中に具備する毛細間隙装置を提供することである。

本発明の更なる特徴は、試料室を満たすに必要な最低量を超えた量の液体を収容する毛細オーバーフロー室中に液体の調整された流入を与えることである。選択される試料フィルムの化学的性質と適合するならば、試料室の容積も、過剰の試料を収容するために変えることができる。

本発明の更なる特徴は、毛細管の作用により、試料供給口から液体試料を完全に除去することにある。それゆえ、洗浄又は拭き取りを必要とせず、また、開口中に過剰の試料の残留が見られる

へ移送するための移送手段へ運ばれる。本発明の装置は、規定された容量の試料室を具備する毛細間隙中に流入する試料の量を計量することを特徴とする。

第1図に示す実施例により説明される本発明の装置は、長軸及び短軸を有し、上方層2、スペーサ層3及び下方層4を具備する、概して矩形の毛細装置を有する。下方層は、試料検出手段からなる。上方層は、透明であっても透明でなくても良いが、ここでは透明なプラスチック材料として説明を行い、その表面上に、空気抜き口5、オーバーフロー口6及び試料供給口又は試料流入口7を具備する。しかしながら、この装置の操作を妨げないものであるなら、この装置の末端又は底面に開口又は流入口を設けてもよいことは、理解されるであろう。

内部毛細間隙又は毛細室を画定するスペーサ層3は、通常、上方層2及び下方層4と大きさが一致し、上方層2中の空気抜き口5の下空間と一致する毛細ロック部9を有する試料室8が形成

されている。毛細間隙は、変化させうるが、通常 $0.007 \sim 0.08 \text{ cm}$ の範囲である。スペーサ層中には、また試料室8とオーバーフロー室11を結ぶ、オーバーフロー調整管路10も形成されている。このオーバーフロー室11は、上方層2のオーバーフロー孔6の下にそれと接続して設けられる。

試薬層4は、以下に更に詳述する従来のいずれの種類の単層又は多層の試薬材料又は基材からなっているもよい。

透明な上方層2は、ポリスチレン材料であるトリサイト (Trysile) のような適切な材料から裁断あるいは打ち抜いてもよい。他のプラスチック性物質としては、当業者にとって明らかなようにポリオレフィン類、ポリアミド類、ポリエステル等がある。試料に対して不活性であり、十分に強靱かつ安定なものであるならば、どのような適切な材料をも使用することができる。

スペーサ層は、加熱時に、上方層2を試薬底面層4と接合するために利用可能な熱可塑性材料の

cm (0.008 インチ) のプラスチック、(2) ほぼ同型に切り取られた厚さ約 0.02 cm (0.008 インチ) の、流体を取容するためのプラスチック性の粘着性スペーサ層、及び(3) 例えば、 0.02 cm (0.008 インチ) の厚さのポリエチレンテレフタレートフィルム基板上に、ゼラチンをベースとした被覆材からなる反応性下方層とを有する。

第2図では、第1図に示した、空気抜き口5、オーバーフロー口6及び試料供給口7を示す上方層の実施態様を示す。これらの開口の寸法は、それらの配列と同様に変化せしめうる。最も簡便には、それらは、薄板に容易に穿孔又は型抜きすることができるので、円形の開口である。しかしながら、第2図では、オーバーフロー孔は矩形で示されており、この形は適切な抜型により型抜きされうるものである。空気抜き口5は相対的に小さくてよく、例えば、直径約 0.08 cm (0.03 インチ) であり、上方層2の中央長軸上に設けられ、また、末端からわずかな距離、例え

ような好適な材料で形成される。ポリアミド類、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、これらの共重合体等の、好適で寸法安定性の熱可塑性材料がこの目的のために使用される。また、別々の接着性成分を、複数層間に、その全層を確実にかつ永久的に接着しうるに十分な量だけ介在せしめてもよい。かかる接着性物質は当業界で公知であるが、試料と反応しないものであればいかなる好適なものをも使用することができる。

毛細間隙装置の寸法は広範に変化させうるが、特に有用な寸法は、長さとの比が約3対1である。すなわち長さ $2.5 \sim 7.5 \text{ cm}$ (約 $1 \sim 3$ インチ) に対し、幅が $0.8 \sim 2.4 \text{ cm}$ (約 $1/4 \sim 1$ インチ) である。特に有用な形状は、長さ 3.7 cm (1.4 インチ) に対し、幅が 1 cm (0.4 インチ) である。試験具の厚さもまた変えることができ、通常、 $0.05 \sim 0.25 \text{ cm}$ (約 $0.02 \sim 0.1$ インチ) である。通常、この3つの層は、(1) ポリスチレンカバーのような厚さ 0.02

ば 0.06 cm (0.025 インチ) の位置に設けられ、末端から円の中心までが約 0.1 cm (0.04 インチ) である。それゆえ、上方層カバーの幅が、例えば 1 cm (0.4 インチ) ならば、空気抜き口5の中心線は、長い方の側面のへりから 0.5 cm (0.2 インチ) のところにある。矩形のオーバーフロー口6は、空気抜き口5が設けられた端部と反対側の末端からわずかな距離 (例えば 0.1 cm 、すなわち 0.04 インチ) の位置に設けられている。オーバーフロー口の寸法は、変化させることができるが、例えば $0.3 \times 0.5 \text{ cm}$ (0.1×0.2 インチ) が好適であることが判明している。オーバーフロー口は、空気抜き口と同様に、通常、この装置の主軸上に、その中心を置く。

試料供給口7は円型でもよく、通常は空気抜き口5より大きい口径を有する。例えば、試料供給口の直径は、通例、空気抜き口5の直径の3~4倍である。それゆえ、上述の寸法に基づけば、試料供給口の好適な寸法は、直径 0.3 cm (0.1

インチ)である。試料供給口7の位置は、この装置の中央でもよいが、必ずしも中央にある必要はない。試料供給口は、それが、試料室8と連絡され、オーバーフロー調整腔路10と接続するように設けられていることが重要である。

第3図は、オーバーフロー調整腔路10により連通する試料室8及びオーバーフロー室11を具備したスペーサ層3の平面図を示すと共に毛細ロック9を示す。スペーサ層3中の、何か所かの異なる区域は、すべてこの装置の主軸に対して対称的に位置している。毛細ロック9及びオーバーフロー調整腔路は、試料室8及びオーバーフロー室11と比べて面積が比較的狭い。例えば、このロック部と腔路の幅は0.08cm(0.03インチ)であるのに対し、試料室及びオーバーフロー室の幅は0.8cm(0.03インチ)、すなわち約10対1の割合であるが、正確な寸法及び相対的な寸法は変化させてもよい。一般に、2対1〜50対1の割合のものが用いられる。スペーサ室は、接着剤として機能して、3つの層を—

オーバーフローした液体を吸収する吸水性材料をその上に設けた延長部分20を具備している。この変種では、上方層中にオーバーフロー口がない。そのかわりに、オーバーフロー分は、この装置の端部から試薬層4の延長部分20に直接流出する。更に、本実施態様において、上記室(チャンバー)の壁面は鋭角的な角を避けて曲線的輪郭を有している。

第6図は、空気抜き口5、オーバーフロー口8及び試料供給口7を具備する、本発明の他の更なる実施態様の平面図である。試料室8及びオーバーフロー室11は、透明な上方層2を通して見えるように、鋭角的な角がないように形成されている。

第7図は、本発明の他の実施態様を示し、毛細間隙装置の平面図である。上方層2と試薬層4(第8図参照)は、接着剤(第7図中には図示せず)により接合されている。本実施態様では、スペーサ層は存在しない。上方層には、それ自体の中に、空気抜き口5、毛細ロック9、試料室8、

体に融合する熱可塑性樹脂で形成されていてもよい。あるいは、通常の接着剤を用いて、複数の層を互いに接合してもよい。更なる変種として、超音波又はレーザー手段を適正な接合をなすために使用してもよい。また、更なる変種として、機械的な締め具を、これらの層を相互に保持結合せしめるために使用してもよい。

第4図は、上方層、スペーサ層及び下方層を示す装置の端面断面図である。下方層4は、試薬を含む層であり、試薬を含浸した繊維の層又はゼラチンを塗布した層であってもよい。粉末をはじめとする種々の試薬層又は基板のいかなるものも本発明に好適に使用される。多くの従来の試薬システムが使用可能であり、試薬の具体的な選択は、行なわれる試験に基いて決定される。

第5図は、3つの層、すなわち、透明な上方層又はカバー層2、スペーサ層3及び試薬フィルム層4とからなる本発明の毛細間隙装置1の他の実施態様の斜視図である。この実施態様では、試薬フィルム層4は、オーバーフロー室11からオー

試料供給口7、調整腔路10、オーバーフロー室11及びオーバーフロー口20が形成されている。それに加えて、この上方層は、試料の液滴を集中させ、試料の液滴を試料供給口7中に案内し、かつアプリケーション、例えばフィンガーから試料を除去する役目をする、盛り上がったリング21が、この試料供給口の回りに形成されている。

第8図は、第7図の実施態様の断面図を示す。本実施態様において、上方層は、その中に、上方向へ延びた室8及び11を形成するように成形されているが、試薬層は平端である。上方層2と試薬層4の間に、接着性材料22が用いられこの2層を接合している。試料供給口7の回りにリング21が示されている。試薬材料は、また、接着性部材を別個に使用せずに、その両端部に接着剤層を具備せしめて上方層との接合又は熱封止を可能にしてもよいことは理解される。

本発明の更なる実施態様は、第9図に斜視図として示されており、試料供給口7及びオーバーフロー口8がその中に形成されている透明なカバー

層2を有する。複数の室が形成されているスペース層3は、適切な材料で形成することができ、毛細ロック9、試料室8、オーバーフロー計量調整管路10及びオーバーフロー室11がその中に形成されている。これらの層の端部をずらして配置することにより、この毛細ロック9の端部はカバー層2の末端からはみ出し、空気抜き口となっている。

試薬層4は、適切な試薬材料であればどのようなものでもよい。

本発明の更なる実施態様は、本発明の毛細間隙装置の拡大図を示す第10図に示した。この装置は、その中に、空気抜き口5、オーバーフロー孔6及び試料導入口7を有する、透明な上方層2により構成される。この上方層の下面には、オーバーフロー室11、試料供給室8及び毛細ロック区域9が形成されている。この上方層は、室及び管路の縁に沿って封止用隆起部又はわずかに厚みのある部分26を具備していてもよい。下方層には、試薬を保持する溝24が設けてある。下方層

を形成する。層3の上面及び下面は、その上の窪み、窪又は突起を具備しており、これらの層を一体化する際に、互いに良好な溶接及び接合を可能にする。

第12図は、毛細間隙フォーマット中のグルコースフィルムを、一般に使用されている開放形態（オープン・フォーマット）すなわち、プラスチック性被覆層中の穴により、小さな区域に限定されたグルコースフィルム表面上に、血液を滴下した場合と比較した濃度応答試験（dose response experiment）の結果を示す。毛細間隙フォーマット中の上記フィルムの反応性は、オープン・フォーマット中のそれよりも著しく高い。オープン・フォーマットにおいては、露出された試料の蒸発による冷却がその理由の1つであり、これは試料の温度を約2.5℃低下させる。第13図に示したごとく、各グルコース濃度における低い変動係数（CV）によって証明されるように、毛細間隙フォーマットにおいて2倍程度分析度が改 されている。

は、透明なプラスチック又は他の材料によって作られ、その透明な表面を通しての目視を可能にする。試薬用の長手方向の管路は、試薬フィルムの厚さよりわずかに薄い。下方層は、下方層と上方層との溶接又は接合を可能にする、長手方向に隆起する端部を有し、これは熱封止プラスチックで形成されるか、あるいは、その上に接着剤を具備する。好ましくは、上方層は、加熱又は超音波溶接を行った際に、上面と下面を互いに溶融させる熱可塑性材料で形成する。

第10A図は、第10図に示した上方層2の上面を示す。本実施態様において、試料供給口7は、試料の液滴を集中せしめてこの装置中に導入する役目を果たす、隆起したリング部21を具備する。

第11図は、本発明の毛細装置の形成に用いられる3つの要素の概略側面図である。上方層2と下方層すなわち試薬層4とは上述のとおりである。スペース層3は、熱変形性のプラスチック材料で形成され、型抜き又は成形により管路及び室

例えば、第1図に示した本発明に従えば、毛細間隙装置1は、そのフィルムベースが下方層となる、下方層4としての多層試薬フィルム、スペース層3としての両面接着性プラスチック層、及びプラスチック性の最上被覆層2を備えて構成してもよい。試料室8、オーバーフロー室11、オーバーフロー調整管路10及び毛細ロック管路10の形状は、接着層に穴を設けることによって決定され、これらの室への入口は、プラスチック製カバー層中の開口5、6及び7によって設けられる。

また、所望の室及び管路の形状に従った接着剤のパターンは被覆層の内表面上に、要求されるどのような厚さにも、印刷又はスクリーンプリントすることができる。

第1図に示す矩形の室の形状は、接着性フィルムの型抜き用の通常の工具により形成されうることとは特筆すべきことである。更に好ましい実施態様は、第5図に示すような丸みを帯びた輪郭を有するものである。丸みを帯びた輪郭は、

通常成形法により得られる。

また更なる製法方法は、毛細管路及び室を、直接、プラスチック製被覆層中に形成することにある。本発明のこの実施態様は、適切な形状の金型又はダイを使用して加熱と共に減圧又は加圧を行うことにより、複雑でなめらかな丸みを帯びた輪郭を有する形状の作成が可能となる。次に、この装置の厚さを著しく増すことなく、この形成されたプラスチック製被覆層を試薬フィルムと接合するために接合手段が使用される。同様の一般原理を用いた他の装置のための配置を、この毛細管路装置に適用することができることは特筆すべきである。

操作において、グルコースのような所望の分析対象物を含む血液又は液体試料は、例えば、試料供給口に施される。通常、この装置は、最低約20マイクロリットルの試料を扱うことができる。過剰量の試料は、短時間の間、試料供給口中に停るがこれは毛細管作用によりオーバーフロー室中へ吸い込まれる。これは、通常約20秒以内

4と融合し、各部分間の均一かつ確実な封止を与える。この方法では、大きな材料シートをまず形成し、つぎに、超音波又はレーザー溶接により、所望の寸法に切断する。また、この装置は、超音波又はレーザー手段により、同時に接合及び切断を行なってもよい。

上述したように、本発明装置の主目的は、試料の計量、洗淨又は拭き取りを必要とすることなく、反応性表面又は通路への規定量の試料の計量を可能とすることである。ここに示した装置においては、過剰の試料は、調整管路の寸法により定められた速度、オーバーフロー室中に引き込まれる。更に、本発明の装置においては、試料室とオーバーフロー室の間の試料のつながりは、一度、オーバーフロー室が過剰の液体試料を吸入した時点で切れてしまう。毛細ロックは逆流を防ぐ働きをする。この装置の上層と下層の内表面は接触角(wetting angle)の等しい材料で作るべきである。これを実行する方法の一つは、1又は全ての表面に界面活性剤を塗布することである。

に起こり、この時間で試料供給口には完全に試料が存在しなくなる。試料室の当初の充填に要する時間は、数秒以下であり、通常、約2秒である。またこの時間は、試料が試料供給口に供給される速度によってのみ制限される。

第11図に示す、本発明の更なる実施態様において、毛細管路装置は、3層構造により形成される。上方層2は、ポリスチレンの様な透明なプラスチックである。スペーサ層3は、熱可塑性材料で形成され、管路と室をと有する内部構造である(図示せず)。また、層3の上面及び下面には、溶接用エネルギーを誘導するための窪み、突起及び/又は錐形状突起物が形成されており、これは、試薬フィルム下方層4のゼラチン層を突き刺す。通常、下方層4は、ゼラチン塗布層のような試薬フィルムで形成され、ここでゼラチン面は上面に面している。超音波溶接に用いる条件下で可塑性の熱可塑性材料で形成されたスペーサ層3は、超音波溶接のような手段により、複合体化され相互に溶解される場合は、上方層2及び下方層

試験される試料中に存在する分析対象物陽性液体の存在に対して、相互作用性又は反応性の、少なくとも1つの物質を含む試薬であれば、どのような試薬を本発明の目的に用いてもよい。多くの場合、相互作用性物質は、分析対象物又は分析対象物の前駆体若しくは反応生成物に対して反応性であり、反応性物質の効力により、素子中で変化を起こす。それゆえ、試薬層は、試料中に存在する少なくとも1つの成分に対して透過性であり、試料中の試験される物質に対して実質的に均一な透過性を有することが好ましい。ここで使われる「透過性」という言葉は、液体試料中に保持される物質が、物質又は層を、効果的に透過できる能力のことである。層の均一な透過性とは、均質な液体が層の表面に均一に施されたときに、層中のかかる試料濃度の同一の測定を、この層の表面の異なる区域において行うことができ、各測定において得られる結果の誤差が約10%の範囲内という実質的に同一の結果が得られるような、透過性を意味する。均一な透過性のために、望ましくない

試薬層中の濃度勾配を防ぐことができる。かかる試薬層は、当業界で公知であり、適切であるならばどのようなものも本発明の目的に用いることができる。

試料室及び過剰液のためのオーバーフロー室中への試料の移送を可能にし、かつ容易にするように、1以上の界面活性剤が、この装置内の室の内部を被覆するために用いられる。広範な種類のイオン性及び非イオン性界面活性剤が、本目的のために使用される。例えば、アルキル基がドデシル硫酸ナトリウムのような8個より多い炭素原子を有する、アルカリ金属及び硫酸アルキルのような周知のイオン性界面活性剤が用いられる。非イオン性界面活性剤としては、マッカチオン著「デタージェント・アンド・エマルシファイアズ」、1974年、ノース・アメリカン・エディション・バイ・ジ・アラード・パブリッシング・コーポレーション (McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers" 1974, North American Edition by the Allured Publishing Corpora-

tion) 中に記載された多くの実施例として示したようなものを使用される。

本発明の分析素子は、臨床化学分野のみならず、化学研究及び化学プロセス管理研究所の分野における、広範な種類の化学分析の実施に適用される。理論的には、本発明は、宇宙空間において見られる条件をはじめとする、低重力下でも用いることができる。この作業においては、大量の繰り返し試験が数多く行なわれ、試験結果は、しばしば試料の採取後、極く短時間のうちに要求されるため本発明は、血液、血清及び尿のような体液の臨床試験への使用に非常に適している。血液検査の分野においては、例えば、多層素子は、慣例的に測定される多くの血液成分の定量分析を行う際に適用される。それゆえ、例えば、この素子は、尿素窒素、塩素、グルコース及び尿酸のような血液成分並びに、試験試薬又は他の相互作用性物質の適切な選択により、他の多くの成分の分析にも容易に適応しうる。本発明の分析素子による血液の分析において、遠心分離のような手段によ

り、血球と血清とが分離され、血清を、この素子に施す。しかしながら、特にもし、この素子中に形成された反応生成物の定量又はその他の分析に、反射分光光度分析法を使用する際は、全血は、この素子に直接施され、血球は浮遊層の働きにより浮取されるので、このような分離は必要ではない。分析を反射方式により行なった場合、この素子中に血球が存在しても、分光光度分析を妨害することはない。

本発明装置の試薬層は、計量若しくは展開層から得られた試料又はそれらの反応生成物に対して透過性又は多孔性である。多層試薬層は、計量層又は展開層を有していてもよい。本明細書で使用されているように、「透過性」という言葉は、多孔性、膨潤能又は他の性質から生ずる透過性を含む。試薬層は、相互作用性物質が分布、例えば、溶解又は分散されたマトリックスを有していてもよい。マトリックス材料の選択は、もちろん多様であり、この素子の使用目的に応じて決められる。望ましいマトリックス材料には、好ましくは

水膨潤性ゲルの形の親水性コロイドのような親水性材料がある。有用な親水性材料は、ゼラチン；ゼラチン誘導体；親水性セルロース誘導体；デキストラン、アラビアゴム、アガロース等のような多糖類などの自然発生の物質、及びポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドンのような水溶性ポリビニル化合物；アクリルアミドポリマー等の合成物質の何者である。セルロースエステル等のような親有機性物質もまた有用であり、どのような場合にもマトリックス材料は、意図する特定の素子の用途に応じて選択される。

試薬層の透過性を高めるためには、それが多孔性でない場合には、分析される溶媒、分散媒又は液体中で膨潤可能なマトリックス材料を使用することが、しばしば有用である。試薬層マトリックスの選択は、どのような場合においても、放射線検出に影響を与え得る、その光学的又は他の性質に、一部依存して行ってもよい。試薬層は、意図する結果の検出操作を妨害しないものでなくてはならない。また、この素子の製造中に、塗布のよ

うな手段による、近接層の形成に適した材料を選択することも必要である。例えば、別々の層を形成することが望ましく、目的とする分析は水性試料の分析である場合、試薬層には実質的に水溶性のマトリックスを選択し、展開層のような近接層には、実質的に有機溶解性又は有機分散性成分を選択することが適切である。このような方法では、溶媒の相互作用が極小化され、はっきり輪郭のついた層構成が形成される。多くの場合、本明細書中で述べられているような、明白な濃度の均一性を展開層中で達成することを容易にするためには、試薬層の透過性を展開層のそれより低くすることが望ましい。相対的透過性は公知の技術により決定される。

本発明の素子の種々の実施態様において、試薬層中の相互作用性物質は、上記素子が応答を示す分析対象物と反応する。他の実施態様においては、相互作用性物質は、選択した分析メカニズムを考慮して適切であるならば、分析対象物の前駆体又は生成物と反応せしめてもよい。「相互作用

性」という言葉は、本明細書中では、付加、プロトン化 (protonation) 分解等による反応性；酵素-基質複合体の形成におけるような作用；及び酵素作用の結果として生じるような作用を意味し；かつこの素子中、例えば試薬層中で放射線的に検知可能な変化、すなわち、光又は他の電磁放射線の適切な測定により検知可能な変化を発生又は促進せしめうる他のなんらかの化学的又は物理的相互作用の形態又は組成物について言うものである。

相互作用性物質の分配は、マトリックス材料中にそれを溶解又は分散せしめることにより行なわれる。均一な分配が多くの場合好ましいが、相互作用性物質が、例えば、酵素の場合には、その必要はない。分析される液体に可溶性の試薬又は他の相互作用性物質は、特に試薬層が多孔性の場合には、試薬層中で固定化するのが有利である。

試薬層中に分配せしめる、特定の相互作用性物質は選択される分析に応じて決定する。

グルコースの分析の場合にはフェリシアン化物

が使用される。グルコースはフェリシアン化物と反応し、この反応は、フェリシアン化物の黄色の特性の減少を起こす。尿酸の試験では、血清の場合と同様に、硫酸銅とネオクプロインとの混合物が試薬層マトリックス中に分配される。尿酸は第2銅化合物をネオクプロインと共に錯化合物を形成しうる第1銅化合物に還元し、分析試料中の尿酸濃度に対応して、その濃度が比例する着色物質を形成する。多くの分析の場合、酵素、例えばグルコースオキシダーゼのようなオキシダーゼ物質は、このような酵素用基質 (substrate) である、分析対象物の分析を目的とした素子の試薬層内に、相互作用性物質として包含されることが好ましい。例えば、酸化性酵素は、ペルオキシダーゼ又は過酸化性物質及び色原体又はペルオキシダーゼ (又は過酸化作用を有する他の物質) 及び過酸化水素の存在下での酸化の際に、色素又は他の検知可能な種を与える組成物とともに試薬層中に包含せしめることができる。適切な相互作用時に、

素子中で検知可能な変化を直接与える相互作用性物質は、指示薬とも呼ばれる。少なくとも1つの相互作用性物質を包含し、共働して素子中で検知可能な変化を起こすよう複数の物質を、まとめて、指示薬組成物と呼ぶ。

酸化可能な部分を包含し、検出可能な種を与える色原体又は組成物は、物質又は組成物を与える成る種の色素を包含する。一面では、色素は、酸化されると、それ自身と、あるいはその還元体と結合し、色素を生じせしめる化合物により与えられる。このような自己結合性化合物には、オルトアミノフェノール類、アルコキシナフトール類、4-アミノ-5-ピラゾロン類、クレゾール類、ピロガロール、グアヤコール、オルシノール、カテコールフロログルシノール、p, p'-ジヒドロキシジフェニル、没食子酸、ピロカテコール酸、サリチル酸等のような種々の水酸化物がある。この種の化合物は、周知であり、ミーズ及びジェームズ著「ザ・セオリー・オブ・ザ・フォトグラフィック・プロセス」(The Theory of

the Photographic Process, Mees and James Ed.), (1956) のような文献の特に第17章に記載されている。他の面では、検出可能な種は、ロイコ染料の酸化によって得られ、その対応する染料の形で得られる。代表的なロイコ染料には、ロイコマラカイトグリーン及びロイコフェノールフタレインのような化合物がある。更に他の面では、検出可能な種は、フェノール基又は活性化メチレン基を含むようなカプラーとの酸化縮合を行ないうる酸化性化合物をはじめとする組成物を生ずる染料と上記カプラーとから得られる。かかる酸化性化合物の代表的なものとしてはベンジジン及びその同族体(homologs)、*p*-フェニレンジアミン類、*p*-アミノフェノール類、4-アミノアンチピリン等のような化合物が挙げられる。多数の自己結合化合物をはじめとする、かかるカプラーは、広範囲にわたって、文献中に記載されている。

また、ある物質又は組成物は、放射線的に検出可能な化合物を与えうる、還元可能な部分を包含

れた物質に依存する。ゼラチンは、毛細区域へ独特の試料の流れを生じせしめる湿潤剤として働くので、一般に、血液試験時に、層として作用するのに好適である。

更なる層を設けて、種々の化学的反應又は機能を与えたり、またその層自体もしくは他の試薬層と共働する機能を与えるようにしてもよい。このように複数の層が利用される。炉過、登録(registration)又は媒染機能が、追加の層によって与えられる。先行技術には、例えば、米国特許第4,042,335号及び第4,050,898号に見られるような複合層の例が多数ある。

本明細書で使用される、「試薬」及び「試薬層」という用語は、分析対象物、分析対象物の前駆体、分析対象物の分解生成物又は中間体と相互反応しうる物質を意味する。例えば、試薬の一つは、素子中の放射線的に不透明な部分又は層から、登録層のような放射線的に透明な部分又は層に分析対象物により移行せしめられる放射線的に検出可能な種であってもよい。

この化合物は、還元プロセスにより、形成又は破壊される。前者の化学反応の例は、グルコースとグルコースデヒドロゲナーゼ及びNAD(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)との反応により形成されるような還元NADの直接の放射計による測定中に、通常340ナノメートルの波長で見られ、また同様に、還元されたNADとジアゾラゼ及び種々のテトラゾリウム化合物のうちのいずれか1つとの更なる反応及び次の、得られたホルマザンの放射計による検出においても見られる。かかるテトラゾリウムの具体例は還元時に赤色ホルマザンを生じる塩化イオドニトロテトラゾリウム(INT)である。2,6-ジクロロフェノリンドフェノールは、還元時にその色が破壊される化合物の一例である。

この試薬素子層は、所望により、底面から読み取れるように、透明であってもよい。この層は、例えば、ゼラチン、醣酢酸セルロース、ポリビニルアルコール、アガロース等の種々の結合組成物を有することができ、その親水性の程度は選択さ

從って、試薬組成物中の試薬と分析対象物との相互作用は、化学反応、酵素基質複合体の形成におけるような酵素の作用、又は最終的に、素子中で放射線的に検出可能な信号を与えうる、物理的な転送をはじめとする化学的又は物理的相互作用の他の形態を意味する。

本発明によれば、白又は明るい色に着色された試薬フィルム及び不透明又は黒いカバーシートを使用することにより、試料室が充填されたことを確認し、つぎに、空気抜き口を通して試料の外見を観察することが可能になる。実質的に液体試料が大気に接触しないままであるため、他の多くの毛細装置と同様に非毛細装置に関してもすぐれた温度制御特性が本発明により達成される。

このことは、本発明が、ほとんど完全に蒸発冷却の影響を除外していることを意味する。ひとたび、装置が試料で満たされたならば、どのように配向せしめてもかまわない。試料室には、空気で満たされた空間は残らず、試料は流出することはない。試料の均一な分配を確実にを行うために、当初

の充填は、適度に水平な面上において行うべきである。装置に包含された分析対象物感受性面は、最上部の被覆層に設けた開口以外は、まわりを取り囲まれているので、外部の腐蝕から与えられる被害や分解から保護される。

本発明の更なる変形及び変種は、以上から明らかであり、またこれらは、特許請求の範囲に包含される。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の毛細間隙装置の1実施態様の斜視図である。

第2図は、本発明の毛細間隙装置の1実施態様の、開口又は注入口が形成された上方層の平面図である。

第3図は、本発明の毛細間隙装置の1実施態様の、空洞の形成されたスペーサ層の平面図である。

第4図は、第1図の線4-4に沿った毛細間隙装置の端面図である。

第5図は、本発明の他の実施態様の斜視図であ

る。

第6図は、本発明の他の構成を示す平面図である。

第7図は、本発明の他の実施態様の平面図である。

第8図は、第7図に示した実施態様の線8-8に沿う端面図である。

第9図は、本発明の他の実施態様の斜視図である。

第10図は、本発明の他の構成の分解図である。

第10A図は、第10図に示した上方層の斜視図である。

第11図は、本発明の他の実施態様のスペーサ層の特殊な形状を示す概略側面図である。

第12図は、1秒あたりの反応性を示したグラフであり、グルコース感受性フィルムの濃度-応答フィルム曲線に与えるフォーマットデザインの効果を示す。

第13図は、オープン・フォーマット及び毛細

間隙フォーマット試験具の試験精度の比較を示す。

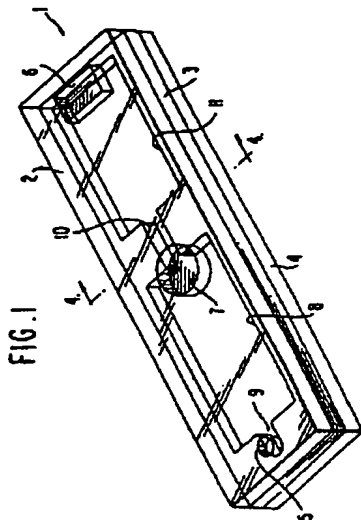


FIG. 1

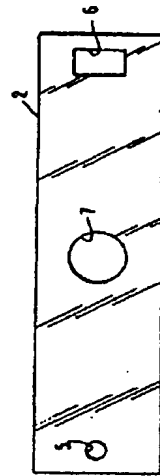


FIG. 2

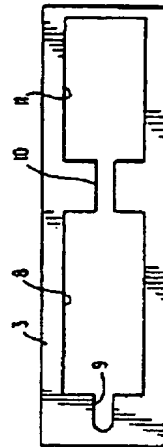


FIG. 3

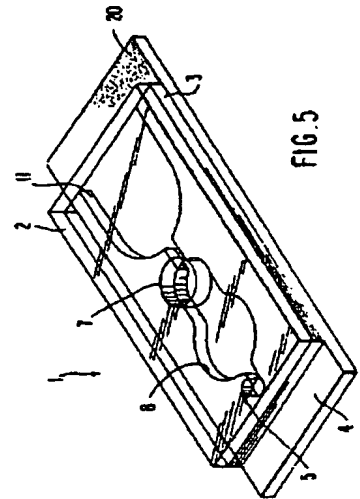


FIG. 5



FIG. 4

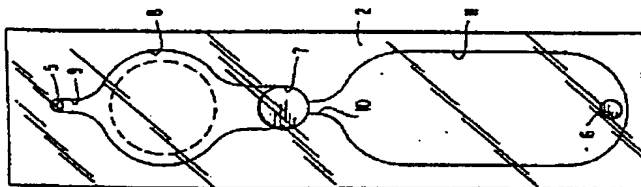


FIG. 6

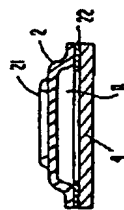


FIG. 8

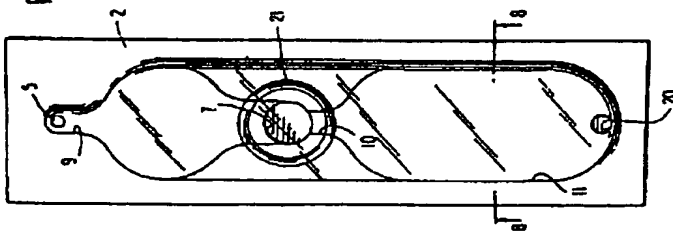


FIG. 7

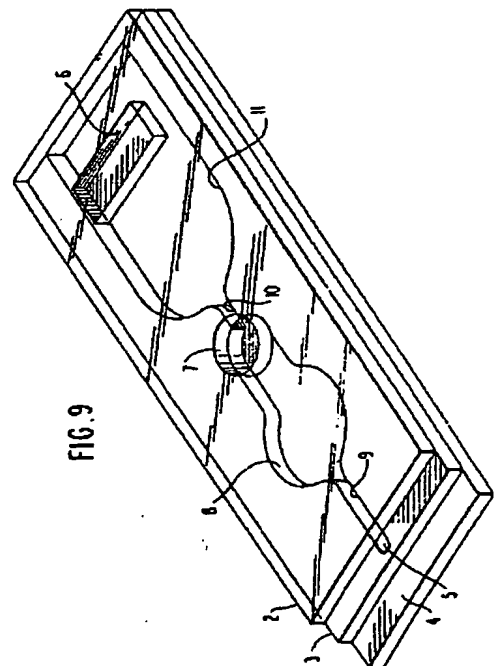


FIG. 9

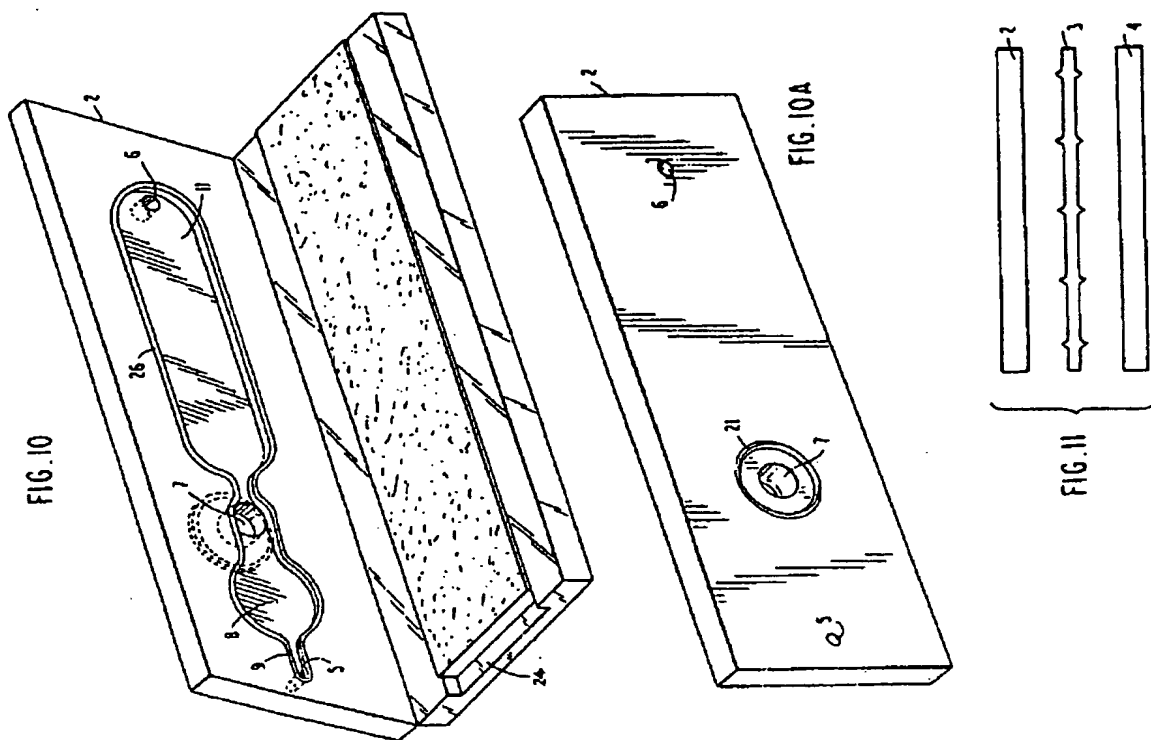


FIG. 12

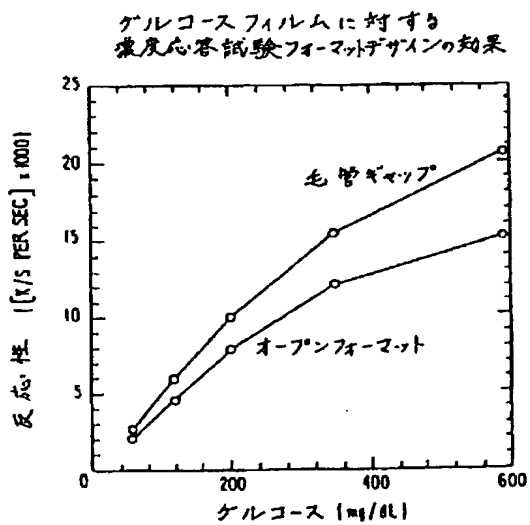
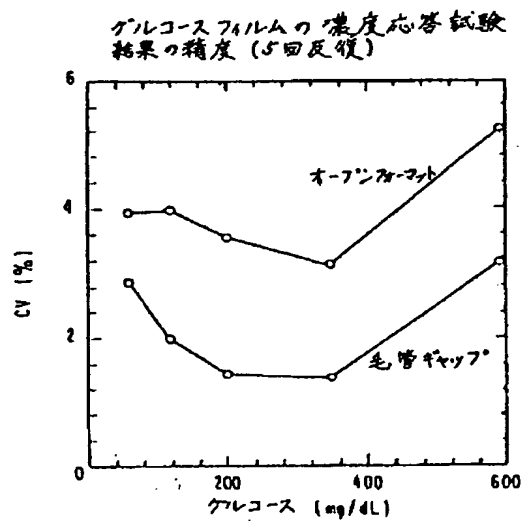


FIG. 13



第1頁の続き

②発 明 者	ジェームス・アール・ モーリス	アメリカ合衆国、インディアナ 46614、サウス・ベンド、 イースト・フェアビュー・アベニュー 1141
②発 明 者	ジェリー・テイ・ブ ー	アメリカ合衆国、インディアナ 46514、エルクハート、ク ラブツリー・レーン 3101
②発 明 者	フランク・ダブリュ・ ウオゴマン	アメリカ合衆国、インディアナ 46615、サウス・ベンド、 サウス・タキシード・ドライブ 209